PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFEENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE

INTERNATIONALE ZUSAMMENARI	BEIT.	AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)
(51) Internationale Patentklassifikation 7:		(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/48940
C01B 15/055	A1	(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 24. August 2000 (24.08.00)
(21) Internationales Akterzeichen: PCT/EP (22) Internationales Anmeldedatum: 18. Februar 2000 ((30) Prioritäistaten: 199 07 256.6 19. Februar 1999 (19.02.99) (71)(72) Anmelder und Erfinder: STAHL, Kurt- (DEDE); Goethestrasse 69, D-9100 Pietbur WANNOWLUS, Kinns, Jürgen (DEDE); Im Grünc D-6473 Cher-Ramstadt (DP). (74) Anwälte: SCHMITT. Hans usw.; Dreikönigstn D-79102 Freiburg (DE).	I8.02.0 I Description of the second	BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE BS, FL, GB, GD, GE, GH, GM, RH, RH, UD, BI, LN, IS, P KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, MG, MK, NN, WW, MX, NO, NO, EP, IP, FT, RO, RU SD, SE, SG, SI, SK, SI, -TI, TM, -TR, -TT, -TZ, UA, UG, US, UZ, VN, VI, ZA, ZW, ARIPO PHERIC (GH, GM, KE) LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), cuansisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), cumplisches patent (AT, BB, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, EI, TI, LU, MC, NL, FT, SSI, OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), keröffentlicht
(54) Title: PEROXOCHLORIC ACID, DERIVATIVES A USE OF THE SAME	ND AN	NIONS, SALTS THEREOF, METHOD FOR PRODUCING THEM AND
(54) Bezeichnung: PEROXOCHLORSÄURE, DERIVAT HERSTELLUNG UND VERWENDUR	E UN NG	D ANIONEN, SALZE DAVON, UND VERFAHREN ZU DEREN
(57) Abstract		
The invention relates to peroxochloric acid, HOOCIC latter can obtained and isolated after reacting chlorine dioxi ≥ 6,5 and are suitable for use as oxidizing agents in the tec	ide wit	h pentavalent chlorine, its derivatives and anions and salts thereof. The h an aqueous or hydrous solution of hydrogen peroxide at a pH value of medical and cosmetic sectors,

(57) Zusammen fassung

Beschrieben werden PeroxochlorsBure, HOOCIO₂, mit 5-wertigem Chlor, deren Derivate und Anionen und Salze davon. Sie sind erhältlich und isolierbar nach Umsetzung von Chlordloxid mit einer wässrigen oder wassenhaltigen Lösung von Wassersioffperoxid bei einem pti-Wert vom 2 e.S. Sie sind geselpret als Oxidationsmittel auf dem technischen, und excitentischen und komertischen Schon des Gestelpret als Oxidationsmittel auf dem technischen, und excitentischen und komertischen Schon der Seine dem Schon der Seine dem Seine dem

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowskei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
ΑU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadachikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland		Republik Mazedonien	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolci	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		Amerika
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Ushekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik	NZ	Neusceland	zw	Zimbabwa
CM	Kamerun		Korea	PL	Polen		Limbabac
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumānien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

WO 00/48940 PCT/EP00/01350

Peroxochlorsäure, Derivate und Anionen, Salze davon, und Verfahren zu deren Herstellung und Verwendung

Zusammenfassung der Erfindung

Die Erfindung betrifft Chlorhydroperoxid, Peroxochlorsäure, deren Derivate, Anionen, Derivate davon, oder Salze davon. Sie betrifft auch die Herstellung dieser Verbindungen und deren Verwendung im pharmazeutischen und insbesondere im medizinischen Bereich als Arzneimittel und Desinfektionsmittel, wie in der Kosmetik und der medizinischen Pflege als gewebeverträgliches Desodorans, sowie in den Bereichen Nahrungsmittelbehandlung und Technologie, insbesondere bei der Konservierung von Nahrungsund Genußmitteln und als Bleichmittel sowie zur Trinkwasserdesinfektion, Entkeimung von Pflanzen und Früchten in der Landwirtschaft und als Oxidationsmittel in der technischen Chemie sowie zur Abgasreinigung.

Hintergrund der Erfindung

15

Oxidationsmittel finden vielfältigste Anwendungen in der technischen Chemie, in der Hygiene und Nahrungsmittelkonservierung, in der Kosmetik und auch in der Pharmazie.

Nach Polly Matzinger (Polly Matzinger: "Tolerance, Danger, and the Extended Family" in Annu. Rev. Immunol. 1994, 12) senden gewaltsam, d.h. durch massive Strahleneinwirkung, toxische Substanzen, parasitäre, bakterielle oder virale Infektionserreger, lytisch, nicht-apoptotisch, sterbende Zellen Gefahrensignale ("danger signals") aus, welche andauern müssen, damit die körpereigene Abwehrkraft, die neben dem eigentlichen Antigensignal einer unspezifischen Costimulation durch Antigenpräsentierende Zellen (z.B. Makrophagen) bedarf, klinisch optimal wirksam werden kann.

Bei einem gewaltsamen, nicht-apoptotischen Zelluntergang sind Freßzellen

(sogenannte Mikro- und Makrophagen) für die Zelltrümmerbeseitigung verantwortlich.

Bei dieser Zelltrümmerbeseitigung werden oxidativ wirksame Sauerstoffmetabolite
freigesetzt. Wasserstoffperoxid (H₂O₂) ist der bekannteste Vertreter. In-vitro-Versuche
zeigen, daß H₂O₂ im mikromolaren Bereich über Aktivierung des Transkriptionsfaktors
NF-xB zu einer Immunmodulation von Lymphozyten führen kann (R. Schreck et al., The

Bestätigungskopie

(1995)). Der Arbeitskreis von Avraham Novogrodsky war der erste, der in vitro gezeigt hat, daß bestimmte Oxidantien (Bowers W.E.: "Stimulation of Lymphocytes with periodate or Neuraminidase plus Galactose Oxidase - NAGO" p. 105 - 109, Review in Immunochemical Techniques Part K Methods in Enzymology Vol. 150, 1987) unter andesem auch das im Körper selber gebildete H₂O₂, co-mitogen die durch Antigenreiz hervorgerufene Lymphozytenvermehrung steigern, wenn sich gleichzeitig Makrophagen in der Lymphozytenkultur befinden (Stenzel K.H., Rubin A.L., Novogrodsky A.: "Mitogenic and Comitogenic Properties of Hemin." J.Immunol. 127, 6: 2469-2473 et ibid. cit. ref.). Werden die oxidativ wirksamen Sauerstoffmetabolite im Körper in nicht ausreichendem Maße gebildet, bleibt eine Immunabwehr unvollkommen bzw. sie bleibt sogar ganz aus, so daß eine Toleranz oder pathologische Anergie entsteht. Werden sie überschießend bzw. schwelend, übermäßig langanhaltend produziert, dann entstehen chronische Entzündungen und Gewebsvernarbungen.

- Es ist nach diesen Befunden von Avraham Novogrodsky im Zusammenhang mit der Hypothese von Polly Matzinger davon auszugehen, daß oxidativ wirksame Sauerstoffverbindungen besonders in solchen klinischen Situationen eine therapeutische Wirkung haben, in denen ihre k\u00f6rpereigene Bildung mangelhaft bleibt bzw. nachl\u00e48t, bevor die K\u00f6rpersch\u00e4den vollkommen wiederhergestellt und die Infektionserreger vollst\u00e4ndig beseitigt wurden. Es ist besonders in den F\u00e4llen mit einem Behandlungserfolg zu rechnen, in denen die Erreger die Zellen zwar infizieren, sie aber nicht zerst\u00f6ren, so daß die "danger signals" ausbleiben. Beispielhaft seien hier Infektionen mit Lepra- und Tuberkelbazillen und solche mit Herpes- und AIDS (HIV) -Viren genannt.
- Über den erfolgreichen klinischen Einsatz von Kaliumbichromat zur Abheilung von jauchenden chronischen Wunden wurde bereits 1906 berichtet (Fenwick, J.: "The Treatment of Cancer by the Use of Potassium Bichromate", British Medical Journal, March 6th. 1909. 589 - 591).
- Zahlreiche weitere, in der Zwischenzeit erschienene Veröffentlichungen zeigen, daß in physiologischer Weise im K\u00f6rper gebildetes Wasserstoffperoxid wie auch das in vivo noch kurzlebigere Peroxonitrit, das aus dem ebenfalls physiologischen Nitroxid und Wasserstoffperoxid entstehen kann, ebenfalls Wundheileffekte zeigen, an welchen eine positive Immunmodulation essentiell beteiligt ist. Beispielsweise beschreibt die EP-A-0

390 829 eine Methode zur Steigerung der syngenen intradermalen Zellvermehrung durch Wachstumsfaktoren beim Menschen mit Wasserstoffperoxidinjektionen. Eine solche comitogene Steigerung der Wachstumsfaktorwirkung von Interleukin-2 wurde 1987 auch für Periodat beschrieben (Wang J. et al., The American Journal of Medicine 1987, 83: 1016 - 1023).

Es hat sich gezeigt, daß (co)mitogene Oxidantien nicht tolerable Nebenwirkungen haben, wie z.B.: bei Bichromat: die inzwischen bekannt gewordene krebserzeugende Wirkung von Chromoxid. Bei Periodat: lodüberempfindlichkeit und toxische Wirkung.

Deswegen muß der klinische Einsatz umständlich als "adoptive transfer" stattfinden, d.h. die Blutzellen werden entnommen, in vitro behandelt und dann in vivo zurückgegeben, wie in der zuvor zitierten Arbeit von J. Wang et al. 1987 beschrieben. Bei NAGO: die Fremdproteinsensibilisierung. Bei H₂O₂: die Bildung toxischer Sauerstoffradikale. Auch stehen ihrer Verwendung als Arzneimittel technische Probleme entgegen, z.B.: bei H₂O₂: geringe Haltbarkeit in verdünnter wäßriger Lösung; die Katalaseempfindlichkeit mit massiver Sauerstoffgasfreisetzung. Bei oxidierten Ublichinon-Derivaten: Galenische Probleme und eingeschränkte Bioverfügbarkeit.

Es war daher bisher nicht möglich, die experimentell nachgewiesene immunpharmakologische Wirkung (co)mitogener Oxidantien auf die Geweberegeneration/Wundheilung, auf die Infektabwehr bzw. auf die Steigerung der Immunantwort auf die klinische Praxis zu übertragen, in der neben einer örtlichen Anwendung auch eine systemische Anwendung meist in Form einer intravenösen Verabreichung wünschenswert ist.

- In der Patentliteratur sind einige Chlor-Sauerstoff-Präparationen beschrieben, die insbesondere in solchen technischen Bereichen Verwendung finden, in denen sie als Oxidantien nicht nur in der Industrietechnik als Bleichmittel und Geruchsbeseitiger eingesetzt werden, sondern auch zur paramedizinischen Verwendung empfohlen werden, wie in der Kosmetik zur Haut und Haarpflege, zur Haushaltspflege, im sanitären Sektor zur
- 30 Hygiene und/oder als Desinfektionsmittel von Oberflächen (US 2,701,781; US 3,123,521) und/oder Wunden (US 4,084,747; EP-A-0 744 895), als Konservierungsmittel für Käse (US 3,147,124), zur Trink- und Badewasser-Aufbereitung (US 4,296,103; DE-A-44 05 800, DE-A-19 518 464; WO 96/33947; WO 97/06098). Die US-A-4,296,103, EP-A-0 136 309, US-A-4,507,285 und EP-A-0 255 145 beschreiben die

Arzneimittelanwendung von Chlor-Sauerstoff-Präparationen. Jedoch erfüllen die beschriebenen Chlor-Sauerstoff-Präparationen die Anforderungskriterien einer modernen Arzneimittelzulassung nicht, die besagen, daß die Pharmakodynamik der Präparation einer chemisch definierten Verbindung als sogenannter Wirksubstanz zugeordnet werden können muß, auf die das Arzneimittelprodukt zu standardisieren ist,

nicht zuletzt, um so eine gleichbleibende Arzneimittelgualität zu gewährleisten.

Aufgabe der Erfindung ist es daher, ein Oxidationsmittel bereitzustellen, das die vorstehenden Nachteile nicht aufweist. Das Oxidationsmittel soll neben der üblichen Anwendbarkeit für Oxidationszwecke auf technischem und medizinischem Gebiet, sowie zur
Desinfektion, auch die Möglichkeit zur Formulierung als Arzneimittel zur örtlichen, wie
auch systemischen Anwendung, z.B. zur intravenösen Verabreichung bieten, beispielsweise als Arzneimittel für die Geweberegeneration, die Wundheilung und zur Infektabwehr bzw. zur Steigerung der Immunantwort. Es soll darüber hinaus den Anforderungen

der modernen Arzneimittelzulassung genügen.

Angaben zu den Zeichnungen

Fig. 1 zeigt die Korrelation zwischen dem pKa-Wert von Säuren (ROH; x-Achse) und entsprechenden Peroxidsäuren (ROOH; Y-Achse).

20 (1) = HOONO₂/HONO₂-Paar; (2) = CICH₂C(O)OOH/CICH₂C(O)OH-Paar; (3) = HC(O)OOH/HC(O)OH-Paar; (4) = HOONO/HONO-Paar; (5) = CH₂C(O)OOH/CH₃C(O)OH-Paar; und (6) H₂O₂/H₂O-Paar. (7) zeigt den Wert für das O.CIOOH (erfindungsgemässe Säure)/O.CIOH-Paar.

25 Detailierte Beschreibung der Erfindung

Überraschenderweise hat es sich gezeigt, daß diese Aufgabe gelöst werden kann durch die Bereitstellung von einem definierbaren Chlorhydroperoxid sowie von dessen Salzen und Anionen. Das erfindungsgemäß bereitgestellte Chlorhydroperoxid hat die Formel HOOCIO₂, in der Chlor 5-wertig ist, und verhält sich als Säure, die in wäßrigem Milleu

30 das Anion "OOCIO₂ liefert. Es wird daher als Peroxochlors\u00e4ure und sein Anion als Peroxochlorat bezeichnet.

Die Vereinigung zweier Peroxochlorationen kann unter Abspaltung eines

25

Sauerstoffmoleküls zu Abkömmlingen (Derivaten) des Peroxochlorats führen mit einer Peroxogruppierung und zwei Chloratomen mit unterschiedlicher Wertigkeit. Diesen Ionen ist die Summenformel Cl₂O₂²⁻ zuzuschreiben.

- 5 Chlorhydroperoxide stellen eine Verbindungsklasse dar, die bisher noch nie, weder als solche noch in einer ihrer anionischen Formen in Substanz oder auch in Lösung hergestellt und isoliert werden konnte. In der Fachliteratur sind von den Chlorhydroperoxiden bisher nur theoretische Stabilitäten von Molekülen für die Gasphase berechnet bzw. vorhergesagt worden. Die Berechnungen führen zum Teil zu widersprüchlichen Ergebnissen. Auch in der Gasphase der Atmosphäre konnte bisher kein Hinweis auf die Existenz von langlebigen Hydroperoxiden des Chlors gefunden werden (Finkbeiner, M., Crowley, J.N., Horie, O., Müller, R., Moortgat, G.K., und Crutzen, P.J., J. Phys. Chem. 99, 16264-16275 (1995)).
- In der Literatur wird berichtet, daß die Umsetzung von Chlordioxid mit Wasserstoffperoxid zu Chlorit und Sauerstoff führt (Bogdanchikov, G.A., Kozlov, Yu.N. and Berdnikov, V.M. The Mechanism of the Elementary Act of HO₂-Anion Oxidation by a ClO₂ Radical in Aqueous Solution. Khim. Fiz. 1983 (5), 628-636). Ni, Yonghao and Wang, Xiaolan, (Mechanism and Kinetics of Chlorine Dioxide Reaction with Hydrogen Peroxide Under Acidic Conditions Canadian J. of Chemical Engineering 75, 31-36 (1996)) arbeiten bei einem pH-Wert von 3,63 bis 6,10 und erzielen Chlorit nach folgender Reaktionsoleichung

Als unstabiles Zwischenprodukt postulieren sie eine Verbindung mit 4-wertigem Chlor.

Überraschenderweise hat es sich im Rahmen der vorliegenden Erfindung gezeigt, daß es möglich ist, stabile Peroxochlorsäure und stabile Salze bzw. Anionen davon herzustellen und zu isolieren. Es hat sich nämlich beispielsweise gezeigt, daß stabile Peroxochlorsäure bzw. deren Anionen und Salze erhalten werden durch Umsetzung von Chlordioxid mit Wasserstoffperoxid, wenn bei pH-Werten von gleich oder oberhalb des pks-Wertes von Peroxochlorsäure (HOOClO₂) gearbeitet wird. Bevorzugt wird bei pH-Werten von Peroxochlorsäure (HOOClO₂)

ten von 6,5 und darüber, besonders bevorzugt im pH-Bereich 10 - 12 gearbeitet.

Einen Gegenstand der Erfindung bildet daher Peroxochlorsäure oder deren Salze; sowie Peroxochlorsäure und deren Salze bzw. Anionen in wäßriger Lösung. Die 5 Erfindung umfaßt weiter oligomere Derivate des Peroxochlorats mit gemischtvalenten Chloratomen und deren Salze bzw. Anionen in wäßriger Lösung sowie das Kohlendioxidaddukt, als Salze havion. Die oligomeren Derivate und/ oder Kohlensäureaddukte werden im folgenden als "Derivate" bezeichnet, insbesondere Cl₂O₆²-Anionen, oder Salze davon, oder O₂Cl-O-O-C(=O)O⁻

Anionen, oder Salze davon.

Die Peroxochlorsäure weist einen pKa-Wert (synonym pKs-Wert) von 6,5 ± 0,2 auf und unterscheidet sich so von den bekannten Chlor-Sauerstoff-Säuren, wie aus der nächstehenden Tabelle ersichtlich, in der auch weitere charakteristische Parameter der Säure bzw. von deren Anion im Vergleich mit solchen der bekannten Säuren angegeben sind.

Die Charakterisierung des Peroxochlorations gelingt neben dem pKa-Wert auch mittels einer charakteristischen Ramanbande bei 1051 cm⁻¹ (Tabelle 1)

20 Tabelle 1:

Säure/Base-Paar	PKs-Wert der Säure	Bandenlage [cm ⁻¹] im Raman-Spektrum des Säureanions	UV-Spektrum des Säureanions
HOCI/ OCI	7,6	729 ± 1 (stark)	λ _{max} = 298 nm
HOCIO/ OCIO	2,0	799 ± 1 (stark)	$\lambda_{\text{max}} = 260 \text{ nm}$
HOCIO ₂ / OCIO ₂	0,0	933 ± 1 (stark)	Flankeλ<215 nm
HOCIO ₃ / OCIO ₃	-10	937 ± 1 (stark)	Flankeλ<205 nm

HOOCIO ₂ / -OOCIO ₂	6,5 ± 0,2	1051 ± 1 (stark), 983 ± 1 (schwach)	Flankeλ<230 nm
Carbonat, CO ₃ ² —		1069 ± (stark)	

Insbesondere lässt sich die Verbindung auch von anderen Oxoverbindungen und von Carbonat unterscheiden (Tabelle 2):

Tabelle 2:

Verbindung	RAMAN-Linie (cm ⁻¹)
Wasserstoffperoxid	878 ± 1 (stark)
Peroxonitrit, ON-OO	1050 ± 1 (stark)
Peroxosalpetersäure. O ₂ N-OOH	945 (O-O-Streckschwingung)
Peroxochlorat, O2Cl-OO	1051 ± 1 (stark), 983 ± 1 (schwach)
Oxone®, O₃S-OOH	1062 ± 1 (stark), 983 ± (schwach)

Insbesondere die Ähnlichkeit mit der Peroxonitrit-Bande bei 1050 cm⁻¹ weist auf die strukturelle Verwandschaft hin.

Die Stabilität der Peroxochlorsäure in wäßriger Lösung kann durch die Halbwertzeit für ihren Zerfall bei Raumtemperatur angegeben werden. Sie liegt bei t_{1/2} ≈ 6 Minuten. In der Gasphase konnte zwischenzeitlich gezeigt werden, daß die Chlorperoxobindung dem Charakter nach zwischen einer van-der-Waals-Bindung und einer kovalenten Bindung liegt.

15

Fig. 1 zeigt, dass der theoretische pKa-Wert ("Prognosewert") für O₂CIOOH bei

PKa (ROOH) =
$$6,11 \pm 0,14 \pm 0,33 \times 0,021 \times pKa$$
 (ROH)

5 liegen sollte. Der gefundene pKa-Wert (7) von 6,5 ± 0,2 liegt auf der Geraden und bestätigt somit die Struktur der erfindungsgemäßen Verbindung.

Das Peroxochloration an sich ergibt sich als stabile Verbindung. Da es jedoch in wäßriger Lösung im Gleichgewicht mit der Peroxochlorsäure steht, zerfällt es in Abhängigkeit
vom pH-Wert. Die Halbwertzeit (in Tagen) für den Zerfall des Peroxochlorations läßt
sich als Funktion der Protonenkonzentration mit der Gleichung berechnen:

Bei pH 11 liegt sie bei etwa 400 Tagen; bei pH 12 bei etwa 10 Jahren.

Zur Verbesserung der Haltbarkeit der Peroxochlorate in wäßrigem Milleu ist es daher bevorzugt, die pH-Werte zur Lagerung erhöht zu halten, z.B. bei pH-Wert 10, 11, 12 oder mehr, insbesondere pH 10 bis 13.

Aus Peroxochlorat kann sich über die Reaktion

20

2 OOCIO₂
$$\rightarrow$$
 Cl₂O₆² + O₂

- das Desoxo-Dimere bilden, bei dem die Chloratome in unterschiedlichen Oxidationsstufen (+ 3 und + 5) vorliegen. Diese Dimere sind ebenfalls neu und die zugehörige Säure und insbesondere ihre Salze und Anionen, wie auch ihre Herstellung und Verwendung, Gegenstand der Erfindung.
- Peroxochlorat kann über die Reaktion mit Kohlendioxid bzw. deren Anionen Carbonat oder Hydrogencarbonat in ein Kohlendioxidaddukt überführt werden:

15

9

Diese Peroxoderivate mit Kohlensäure sind ebenfalls neu und sie, insbesondere ihre Salze und/oder Anionen, wie auch ihre Herstellung und Verwendung, sind Gegenstand

5 der Erfindung (vgl. die Derivate von Peroxonitrit, ONOO, das unter ähnlichen Bedin-

gungen ONOOC(=0)0 bildet - Radi et al., Methods Enzymol. Vol 301, 353-67 (1999)).

Sofern in der vorliegenden Offenbarung von "Anionen" die Rede ist, ist die Gegenwart erforderlicher Gegenionen (vor allem in Lösung) eingeschlossen. Es soll mit der Bezeichnung "Anionen" vor allem zum Ausdruck gebracht werden, daß in Lösung das Peroxochlorat-Anion die stabilere Form gegenüber der protonierten Säure ist.

Das Peroxochlorat und das Dimer, wie auch das Kohlensäureaddukt, können erfindungsgemäß als Gemisch vorliegen.

Die Erfindung betrifft auch das Verfahren zur Herstellung der Peroxochlorsäure bzw. von deren Derivaten, Anionen und/oder Salzen davon. Dieses Verfahren besteht darin, Chlordioxid mit wäßrigen oder wasserhaltigem Wasserstoffperoxid bei einem pH-Wert von 6,5 oder höher, bevorzugt pH 10 - 12 umzusetzen. Es ist bevorzugt, den pH-Wert auf einem konstanten Wert zu halten.

Die Umsetzung kann in wäßrigem Milieu oder in wasserhaltigem Milieu durchgeführt werden. Es können beispielsweise neben Wasser auch mit Wasser mischbare Lösungsmittel vorliegen, wie beispielsweise Alkohole, wie z.B. Alkanole, wie Methanol, Ethanol oder dergleichen, oder Mischungen davon.

Wahlweise kann auch von anderen Chloroxiden ausgegangen werden. So läßt sich beispielsweise Chlormonoxid vorzugsweise in seiner dimeren Form (Cl₂O₂) ebenfalls mit einem Hydroperoxid (vorzugsweise Wasserstoffperoxid) zum gewünschten Produkt
30 umsetzen. Die Umsetzung gelingt im gleichen pH-Gebiet wie beim Chlordioxid angegeben.

WO 00/48940 PCT/EP00/01350

Die Reaktionstemperatur kann erhöht werden, beispielsweise bis zu etwa 50°C; bei rein wäßrigen Systemen liegt die niedrigste Temperatur bevorzugt bei etwa 0°C. Liegen zusätzliche organische Lösungsmittel und/oder hohe Konzentrationen der beteiligten Reagentien vor, so können auch niedrigere, d.h. unter dem Gefrierpunkt von Wasser liegende Temperaturen verwendet werden. Bevorzugt wird bei Raumtemperatur nearheitet

Das zur Umsetzung benötigte Chlordioxid steht dem Fachmann zur Verfügung und kann in üblicher Weise hergestellt werden. Beispielsweise kann es hergestellt werden durch Reaktion eines Chlorits mit einer Säure (beispielsweise Natriumchlorit mit Schwefelsäure) oder durch Reduktion von Chlorat, beispielsweise mit schwefellger Säure.

Das so erhaltene Chlordioxid kann gegebenenfalls nach Entfernung von vorhandenen Spuren von Chlor in an sich bekannter Weise (Granstrom, Marvin L.; and Lee, G.Fred, J. Amer. Water Works Assoc. 50, 1453-1466 (1958)) befreit werden.

Sollte das zur ClO₂-Herstellung eingesetzte Chlorit mit Carbonat verunreinigt sein, so entsteht ClO₂, das mit CO₂ verunreinigt ist, und/oder die oben beschriebenen Kohlensäureaddukte. Zur Absorption des Kohlendioxids sollte der Chlordioxid- und Kohlendioxid-haltige Gasstrom durch eine mit Lauge beschickte Waschflasche geleitet werden. Besser ist es jedoch, die Verunreinigungen an Carbonat durch fraktionierte Kristallisation des eingesetzten Natriumchlorit zu befreien. Eine Verunreinigung des Peroxochlorates mit Carbonat läßt sich leicht im Ramanspektrum erkennen. Anstelle der scharfen Bande bei 1051 cm⁻¹ erhält man eine Doppelbande bei 1069 cm⁻¹ (breit) und die im Rahmen der Erfindung wichtige Bande bei 1051 cm⁻¹ (scharf).

Das Chlordioxid kann mit einem Inertgas, wie Stickstoff oder einem Edelgas, wie Argon, jedoch auch durch Luft oder Sauerstoff zur Reaktion mit dem Wasserstoffperoxid gefördert werden. Beispielsweise ist es möglich, das Chlordioxid in einem ersten Reaktionsgefäß herzustellen und mit den genannten Gasen oder einem Gemisch daraus in ein zweites Reaktionsgefäß einzuleiten, in dem sich Wasserstoffperoxid in wasserhaltiger oder wäßriger Lösung befindet.

Der pH-Wert des Reaktionsgemischs wird durch Zugabe einer Base gleich oder ober-

PCT/EP00/01350

halb 6,5, gehalten. Bevorzugt ist es, den pH-Wert konstant zu halten. Dies kann entweder manuell oder auch automatisch durch ein pH-Stat-Gerät erfolgen.

Als Basen können übliche anorganische oder organische Basen, wie Alkalilaugen, beispielswiese Natronlauge oder Kalilauge oder Erdalkalihydroxide, Ammoniak oder organische Basen, wie Stickstoffbasen, dienen. Es können auch die Hydroxide von quaternären Ammoniumsalzen, insbesondere Alkyl-, wie Trialkylammoniumhydroxide, oder Zinkhydroxide eingesetzt werden.

Der Gehalt an Hydroperoxid in dem Reaktionsgemisch kann beispielsweise durch potentiometrische Titration mit einer Säure, wie beispielsweise Salzsäure, bestimmt werden.

Die nach dem vorstehend beschriebenen Verfahren erhaltenen Lösungen können als solche oder auch in abgewandelter Form zum Einsatz gebracht werden. Beispielsweise kann überschüssiges Wasserstoffperoxid in üblicher Weise, z.B. mit einer Schwermetallverbindung, wie Braunstein, beseitigt werden.

Es ist auch zweckmäßig, die Reaktion in Gegenwart von zusätzlichem Chlorit, beispielsweise Alkalimetallchlorit, z.B. Natriumchlorit, durchzuführen. Durch den Zusatz wird das Gleichgewicht der Zersetzungsreaktion

25 nach links verschoben, d. h. das Peroxochlorat stabilisiert.

Zur Verbesserung der Haltbarkeit des Reaktionsprodukts ist beispielsweise eine Lagerung bei erhöhtem pH-Wert geeignet, beispielsweise bei pH-Wert 10 oder mehr. Die Einstellung dieses pH-Werts kann mit einer geeigneten Base, wie vorstehend zum Herstellungsverfahren beschrieben, vorgenommen werden.

Zur Erzielung einer Chlorit-freien Peroxochlorsäure, ihrer Salze oder der Lösungen davon ist es überraschenderweise gelungen, die freie Säure bei Erniedrigung des pH-

WO 00/48940 PCT/EP00/01350 12

Wertes unter 6, z.B. auf pH-Wert 5 oder weniger aus dem erhaltenen Chlorationen enthaltenden Gemisch mit einem Inertgas, wie einem Edelgas, z.B. Argon oder Stickstoff, auszutreiben und aufzufangen. Sie kann beispielsweise in einer Base, wie einer Alkalimetallbase, Erdalkalimetall- oder Zinkbase oder Stickstoffbase, wie 5 Ammoniak oder einem organischen Amin aufgefangen werden. Es ist aber auch möglich die freie gasförmig anfallende Säure in einer Kühlfalle (z.B. bei –100 bis –190 °C) auszuffieren.

Beispielsweise ist es möglich, aus einer 2,7 Gew.-%-Lösung der Säure in der etwa 50fachen Menge an Natriumchlorit die mit Argon ausgetriebene Säure zu 70 % mit 2M Natronlauge aufzufangen. Ein UV-Spektrum der Lösung zeigte durch das Fehlen des Peaks bei 260 nm, daß in der Lösung kein Natriumchlorit zugegen ist.

Einen weiteren Gegenstand der Erfindung bildet daher ein Verfahren zur Herstellung
und Isolierung von Peroxochlorsäure und deren Derivaten, sowie Salzen davon, bei
dem Chlordioxid mit einer wäßrigen oder wasserhaltigen Lösung von
Wasserstoffperoxid bei einem pH-Wert von ≥ 6,5, bevorzugt 10 - 12 umgesetzt wird,
worauf der pH-Wert unter 6 erniedrigt und die freie Säure oder deren Derivat als Gas
mittels eines Inertgases aus der Lösung ausgetrieben und aufgefangen wird. Zur
Gewinnung Kohlendioxidfreier Produkte wird hierbei vorzugsweise unter Luftabschluss,
beispielsweise unter Stickstoff, Sauerstoff oder Aroon, gearbeitet.

Wird die Säure in einer wäßrigen Lösung einer Base aufgefangen, so erhält man die Chlorit-freien entsprechenden Salze in Lösung. Die Lösungen können in üblicher Weise eingeengt werden, z.B. durch Eindampfen unter reduziertem Druck, wobei man die Salze in kristalliner Form isolieren kann, oder durch Behandeln mit einem Gasstrom, wie Argon oder Stickstoff. Die Struktur kann durch eine Röntgenstrukturanalyse bestätigt werden. Als Gegenionen kommen alle Metallikationen und organische Kationen, wie diejenigen von Stickstoffbasen, insbesondere quaternäre Ammoniumsalze, in Frage. Welche Kationen besonders geeignet sind, ergibt sich aus dem jeweiligen Verwendungszweck. Für pharmazeutische Anwendungen sind insbesondere Erdalkali- oder Alkalimetalle, vozugsweise Na* oder K*, oder Zn²+ bevorzugt, bei technischen Anwendungen können auch organische Kationen, wie Kationen von Stickstoffbasen, insbesondere Alkylammoniumkationen, wie Trialkylammoniumkationen, oder vor allem quaternäre

WO 00/48940 PCT/EP00/01350 13

Einen Hinweis auf das Vorliegen der Salze liefert auch die Wiederauffindbarkeit von Peroxochlorat-Anionen nach Wiederauflösung eines getrockneten Salzes durch Titration: Beispielsweise wird eine Lösung vom pH 10,5, die 0,1-molar an Natrium-

- 5 peroxochlorat ist (Gehalt durch Titration ermittelt), zur Trockene eingedampft und anschließend wieder in Wasser aufgenommen. Die Titration eines aliquoten Teils mit 0.1 M Salzsäure ergibt vorzugsweise eine Wiederfindung von 80% bis 100%. insbesondere 90 % bis 99,95%, beispielsweise 95 %.
- 10 Es ist zweckmäßig und bevorzugt, die Säure sowie die Salze unter Ausschluß von Licht zu lagern und daraus wäßrige Lösungen mit hohen pH-Werten herzustellen, z.B. mit pH-Werten von 10, 11 oder 12 und darüber, insbesondere im Bereich von pH 10 bis pH 13, um lange Lagerfähigkeiten zu erzielen. Aus derartigen Lösungen kann je nach Bedarf die freie Säure, wie vorstehend beschrieben, wieder erhalten und
- gegebenenfalls in Lösungen mit gewünschtem pH-Wert bzw. in Salze überführt werden.

Die erfindungsgemäße Peroxochlorsäure oder ihre Derivate, oder die Anjonen, oder insbesondere die Salze davon, liegen vorzugsweise in im wesentlichen reiner Form vor. d.h. in Lösung bezogen auf die Gesamtmolarität der gelösten Peroxide insbesondere in mehr als 80 %, vorzugsweise mehr als 90 % Reinheit vor, vorzugsweise in mehr als 95 Mol-% Reinheit; im Fall der festen Salze in mehr als 80 Gewichtsprozent Reinheit, vorzuosweise in mehr als 90 Gewichts-% Reinheit, insbesondere in mehr als 95 Gewichts-% Reinheit.

- Die erfindungsgemäße Peroxochlorsäure, deren Derivate, bzw. Anionen und Salze davon können als solche und insbesondere in wäßriger oder wasserhaltiger Lösung als Oxidationsmittel für die verschiedensten medizinischen, kosmetischen, technischen und landwirtschaftlichen Zwecke Verwendung finden.
- Beispiele für mögliche Testsysteme finden sich in den eingangs genannten Publikationen und Patentschriften, die hier in dieser Hinsicht durch Bezugnahme aufgenommen werden.

Eine Anwendungsmöglichkeit besteht in der Verwendung als pharmazeutische

WO 00/48940 PCT/EP00/01350 14

Präparate (Arzneimittel) bzw. zur Herstellung von Arzneimitteln, die auf jegliche Weise. insbesondere topisch, aber auch parenteral verabreicht werden können. Die Arzneimittel können in üblicher Weise mit üblichen pharmazeutisch verträglichen Trägern und Verdünnungsmitteln formuliert werden.

5

Die vorliegende Erfindung betrifft ebenfalls pharmazeutische Präparate, die als Wirkstoff Peroxochlorsäure, deren Anionen und/oder Derivate davon, oder Salze davon, umfassen und insbesondere zur Behandlung der eingangs genannten Erkrankungen verwendet werden können. Besonders bevorzugt sind Präparate zur enteralen, wie nasalen, bukkalen, rektalen oder insbesondere oralen (vorzugsweise unter Umgehung der Magensäure, z.B. mit magensaftresistenten Präparaten wie Kapseln oder LAcktabletten, sowie vor allem zur lokalen oder parenteralen, wie intravenösen, intramuskulären oder subkutanen Verabreichung an Warmblüter, insbesondere Menschen. Die Präparate enthalten den Wirkstoff allein oder vorzugsweise zusammen mit einem oder mehreren pharmazeutisch anwendbaren Trägermaterialien. Die Dosierung des Wirkstoffs hängt von der zu behandelnden Krankheit, sowie von Spezies, deren Alter, Gewicht und individuellem Zustand, individuellen pharmakokinetischen Gegebenheiten sowie der Applikationsweise ab. Vorzugsweise liegt die Dosierung für die enterale oder insbesondere parenterale Applikation (beispielsweise durch Infusion oder Injektion) (vorzugsweise am Menschen) im Bereich von 0.01 bis 100 μMol/kg, insbesondere zwischen 0,1 bis 100 μMol, also beispielsweise bei einem Menschen mit einem Körpergewicht von 70 kg bei 1 mg bis 1 g/Tag, insbesondere bei 8,5 mg bis 850 mg/Tag, in einer Dosis oder aufgeteilt auf mehrere Dosen. Für die lokale Applikation liegen bevorzugte Dosisbereiche zwischen 0,1 und 10, insbesondere 0,5 und 5 ml/100 cm² einer 0,1 bis 10 millimolaren Lösung (entsprechend mehr oder weniger für grössere oder kleinere Flächen - applizierbar direkt oder unter Verwendung von getränkter Gaze).

So betrifft die Erfindung auch eine Methode zur prophylaktischen und/oder therapeutischen Behandlung von hierin beschriebenen Krankheitszuständen, vorzugsweise zur prophylaktischen und/oder therapeutischen Behandlung von Krankheiten, bei deren Bekämpfung eine Verstärkung der Geweberegeneration, eine Immunmodulation, eine Verbesserung der Impfreaktion oder eine Strahlensensibilisierung angezeigt bzw. erfolgreich ist, oder zwei oder mehrere dieser Wirkungen, insbesondere zur Behandlung 5

WO 00/48940 PCT/FP00/01350 15

einer Wunderkrankung, bei einem Warmblüter, umfassend die Verabreichung von Peroxochlorsäure, deren Derivaten und/oder Anionen, oder von Salzen davon, in einer gegen die genannten Krankheiten wirksamen Menge an einen Warmblüter, z.B. Menschen, der einer derartigen Behandlung bedarf.

Die Erfindung betrifft auch eine pharmazeutische Zusammensetzung zur prophylaktischen und insbesondere therapeutischen Behandlung von hierin beschriebenen Krankheitszuständen, vorzugsweise zur prophylaktischen oder therapeutischen Behandlung von Krankheiten, bei deren Bekämpfung eine Verstärkung der Geweberegeneration. 10 eine Immunmodulation, eine Verbesserung der Impfreaktion oder eine Strahlensensibilisierung, angezeigt bzw. erfolgreich ist, oder zwei oder mehrere dieser Wirkungen. insbesondere einer Wunderkrankung, vorzugsweise eines Warmblüters, der an einer derartigen Erkrankung leidet, enthaltend Peroxochlorsäure, deren Derivate und/oder Anionen, oder Salze davon, in einer prophylaktisch oder insbesondere therapeutisch gegen die genannte Erkrankung wirksamen Menge und ein oder mehrere pharmazeutisch verwendbare Trägermaterialien.

Die Erfindung betrifft auch die Methode zur Verwendung bzw. ein Verfahren zur Verwendung von Peroxochlorsäure, deren Derivaten und/oder Anionen, oder Salzen davon, zur (kosmetischen) Pflege der Haut, beispielsweise bei Vorliegen einer Neigung zur Entwicklung von Pickeln oder Vorliegen von Pickeln.

Dosiseinheitsformen, sind z.B. Dragées, Tabletten, Ampullen, Vials, Suppositorien oder Kapseln. Weitere Applikationsformen insbesondere für Lösungen von Peroxochlorsäure, ihren Anionen und/oder Derivaten, oder Salzen davon, sind z.B. Salben, Crèmes, Pasten, Gele, Schäume, Mundwässer, Tropfen, Sprays, und dergleichen. Die Dosiseinheitsformen, z.B. Ampullen, Tabletten oder Kapseln, enthalten vorzugsweise von etwa 0.05 g bis etwa 1.0 g, insbesondere von 8,5 mg bis 850 mg, eines Salzes von Peroxochlorsäure und/oder deren Derivaten mit üblichen Trägermaterialien.

Die pharmazeutischen Praparate der vorliegenden Erfindung werden in an sich bekannter Weise, z.B. mittels konventioneller Misch-, Granulier-, Dragier-, Lösungs-, oder Lyophilisierungsverfahren hergestellt.

In einer bevorzugten Ausführungsform kann eine 0.05 bis 1 M Lösung eines Peroxo-

WO 00/48940 PCT/EP00/01350

chloratsalzes und/oder eines Salzes von dessen Derivaten in bidestilliertem Wasser bei einem pH gleich oder > 10, vorzugsweise 10 bis 13, insbesondere 12,5, gelöst werden. Diese Lösung wird unmittelbar vor der Verabreichung mit Kochsalz, Natrium- oder Kaliumbicarbonat und bidestilliertem Wasser zur Isotonie auf Konzentrationen von ca. 1
5 - 5 mM verdünnt und dem physiologischen pH angenähert. Diese Lösung ist für die parenterale, bevorzugt intravenöse Anwendung geeignet.

Für eine bevorzugte Formulierung eines Arzneimittels zur topischen Anwendung werden vorzugsweise Peroxochlorat und/oder dessen Derivate als Salze in bidestilliertem Wasser mit Konzentrationen im unteren millimolaren bzw. oberen mikromolaren Bereich, vorzugsweise im Konzentrationsbereich von 0,5 - 5 mM mit pH gleich oder > 10, insbesondere 10 bis 13, bevorzugt z.B.11,5, gelöst und mit Glycerin, Kochsalz oder einem anderen geeigneten verträglichen, möglichst physiologischen Mittel auf Isotonie eingestellt. Weitere Zusätze sind möglich. Insbesondere sind bei Abfüllung des Arzneimittels in Plastikbehälter solche Zusatzstoffe geeignet, die Übergangsmetallspuren neutralisieren können, da Übergangsmetalle in der Wandung während Lagerung gelöst werden und eine Zersetzung des Wirkstoffes katalysieren können. Belspiele für solche Zusatzstoffe sind Oligo- oder Polyalkohole, wie Ethylenglykol, Desferrioxamin oder EDTA (z.B. als Dinatriumedeat). Die so erhaltene Lösung kann direkt auch auf Wunden verabreicht

Das Anion der Peroxochlorsäure ist stabil, die Säure selber zerfällt relativ schnell. Eine Arzneiwirkstoffistabilisierung kann deswegen über den pH erreicht werden. Die Wirkstoffiösung kann zur Verbesserung der Verträglichkeit unmittelbar vor Gebrauch durch eine Pufferverdünnung auf einen annähernd physiologischen Wert abgesenkt werden. Aus Gleichung 1 ergibt sich im Blut bei pH 7,4 eine chemische Halbwertszeit von ca. 2,4 Stunden. Dies reicht für die Entfaltung der pharmakologischen Wirkung im ganzen Korper aus, denn diese Wirkung beruht nicht auf der Rezeptor-Liganden-Interaktion eines konventionellen Pharmakons, sondern sie ist, wie bereits dargelegt, mit einer schnell und irreversibel ablaufenden Oxidationsreaktion verknüpft. Deren pharmakologische Wirkung hält an, solange die Zelle und/oder ihre chemisch veränderten Strukturen erhalten bleiben, ist also nicht nach Abdiffundieren einer Wirksubstanz von einem Rezeptor beendet.

17

WO 00/48940 PCT/EP00/01350

Beispiele für Indikationsgebiete, bei denen eine Verstärkung der Geweberegeneration prophylaktisch oder insbesondere therapeutisch zur Behandlung einer Erkrankung erfolgreich ist, sind die Geweberegeneration nach physikalischen Schäden (wie z.B. stumpfe und scharfe Traumen, kurzwelliges Licht, radioaktive Strahlung) und nach chemischer Schädigung (z.B. durch Gewebegifte, wie Lost, Chemotherapeutika). Ein weiteres Anwendungsgebiet in diesem Bereich ist die Verbesserung der Wundheilung insbesondere von hartnäckigen, sogenannten "spontanen" Wunden, die aufgrund eines Grundleidens (beispielsweise Diabetes mellitus, Gefäßleiden, Immunsuppression oder altersbedingt) nicht heilen wollen. Zu derartigen Wunden gehören insbesondere Dekubitus und chronische Beinulcera. Unter Wundbehandlung ist hier insbesondere die Behandlung vofn Wunden auf der Haut, den Schleimhäuten und in Geweben, wie z.B. Leber. Herzmuskel oder Knochenmark, zu verstehen.

Ein weiteres Indikationsgebiet bezieht sich auf die prophylaktische oder insbesondere therapeutische Behandlung von Krenkheiten, bei denen eine Immunmodulation erfolgreich ist, besonders die Verbesserung der Immunabwehr, insbesondere nach schweren bakteriellen (bedingt sowohl durch aerobe als auch besonders durch anaerobe Keime) und parasitären und viralen Infekten. Besonders gilt das für solche Infekte, die eine Anergie hervorrufen, wie sie beispielsweise für mykobakterielle Infekte (Lepra und TBC) 20 bekannt ist. Auch eine Immunabwehrschwäche, wie sie beispielsweise bei Herpes- und HIV-Virus-Erkrankungen auftreten kann, ist ein potentielles Indikationsgebiet für eine Peroxochloratbehandlung. Das durch eine pathologische Toleranz gelähmte Abwehrsystem wird durch die Therapie mit der von den Immunzellen als künstliches Gefahrensignal wahrgenommenen Peroxochlorsäure wieder in die Lage versetzt, physiologisch zu reagieren. Eine solche immununmodulierende Intervention ist keinesfalls gleichzusetzen mit einer Immunstimulation, die sich bei AIDS bisher nicht als ein erfolgversprechender Therapieansatz erwiesen hat. Auch im Frühstadium nach mutagenen, gentoxischen Traumen, wie sie beispielsweise durch eine Gammabestrahlung oder durch eine Vergiftung mit sogenannten chemischen Radiomimetika ausgelöst werden können, und/oder Zelltraumata, die zu einer malignen Zellentartung mit späterem bösartigen Tumorwachstum führen können, kann eine co-stimulierende Immunmodulation durch Peroxochlorat zur Anwendung kommen.

Ein weiteres Gebiet bezieht sich auf Krankheiten, bei deren Therapie oder insbesondere

WO 00/48940 PCT/EP00/01350

Prophylaxe eine Verbesserung der Impfreaktion angezeigt bzw. erfolgreich ist. Hier wirkt die erfindungsgemässe Peroxochlorsäure, deren Derivate, ihre Anionen oder Salze davon insbesondere als Adjuvans. Die Verbesserung einer schwachen Impfreaktion, wie sie insbesondere auch nach Verabreichung einer sogenannten Peptidovakzine bekannt ist, oder auch die oxidative Mitigierung einer Lebendvakzine gehören somit ebenfalls zu den Anwendungsgebieten.

Schließlich ist ein Indikationsgebiet die Strahlensensibilisierung, beispielsweise bei der Tumorbehandlung, nach oder vor der Bestrahlung oder simultan oder zeitlich überlappend.

Als Peroxoverbindung mit einer therapeutischen Breite von 2 log (i.p. LD₆₀ bei Ratten > 0,1 Millimol pro kg KG) eignet sich Peroxochlorat insbesondere bei intratumoraler Anwendung zur Strahlensensibilierung, insbesondere in relativ kurzen Zeiträumen vor oder nach der Bestrahlung, bevorzugt 1 - 24 Stunden vor oder nach der Bestrahlung. Eine gewebeverträgliche biozide Desinfektion ist im Bereich 10° - 10° 4 M (bevorzugter Konzenträtionsbereich am Wirkort) mödlich.

Peroxochlorsäure, die ein Analogon zum körppereigenen Wasserstoffperoxid darstellt, liegt beim pH-Wert des Blutes von 7,27 - 7,53 (Mittelwert 7,4) infolge des pK_{*}-Wertes von 6,5 ± 0,2 überwiegend, d.h. zu 89 Mol-%, als stabiles Anion und zu 11 Mol-% als Peroxosåure vor, während bei Wasserstoffperoxid (pK_e = 11,9) unter physiologischen Bedingungen der ungeladene metastabile H₂O₂-Anteil 99,997 Mol-% und das Hydroperoxidanion

- (~OOH) lediglich 0,003 Mol-% beträgt. Insbesondere die ungeladene S\u00e4ure kann daher in die Zellen eindringen, und da sie (anders als H₂O₂) gegen Katalase resistent ist, dort auch h\u00f6here Konzentrationen und damit mehr Wirksamkeit (z.B. bei der Regulation der Transkription oder Translation) erreichen als Wasserstoffperoxid.
- Pharmakodynamisch sind aber in beiden Fällen im Körper unter anderem auch Produkte wirksam, die in vivo dadurch entstehen, daß nicht-ionisierte Peroxosäuren das Übergangsmetall Eisen in den Hämatoporphyrinen oxidieren. Oxidiertes Eisen (Fe>III) stellt als Fe(V)=0 bzw. Fe(IV)=0π* Porphyrine die terminale Wirkform dar. Als milde Oxi-

dantien können die Fe(V)=Porphyrine in einem zweiten Schritt zu einer oxidativen Spaltung von Zuckerketten, insbesondere membranständiger Glykoproteine führen, die
Regulatorfunktionen für Zellinteraktionen wahrnehmen (Rutishauser U., Acheson A.,
Hall A.K., Dennis M.M., Sunshine J.: 'The Neural Adhesion Molecule as a Regulator of
Cell-Cell Interactions' Science 240 : 53-57, 1988). Solche Glykoproteine mit
Regulatorfunktion spielen nach dem neuesten immunologischen Kenntnisstand auch bei
der Interaktion antigenpräsentierender Zellen (APC) mit T-Lymphozyten eine
entscheidende co-stimulierende Rolle (Austyn J.M. and Wood K.J. : 4,2 Membrane
Molecules in T-cell responses in Principles of Cellular and Molecular Immunology,
Oxford University Press, 1993).

Damit ist ein Hydroperoxid pharmakologisch dann wirksam, wenn es auf Grund seiner Stabilität als Transportform (prodrug) angesehen werden kann. Für Peroxochlorat trifft das einerseits zu, weil es chemisch stabiler als das nicht-ionisierte H2O2 ist, andererseits wird es im Gegensatz zu dem letzteren nicht von dem Enzym Katalase angegriffen, die Wasserstoffperoxid zu Wasser und Sauerstoffgas abbaut. Aus diesem Grunde kann Wasserstoffperoxid im Gegensatz zum Peroxochlorat nicht intravenös verabreicht werden. Als substituiertes Hydroperoxid (ROOH; R = CIO2) hat Peroxochlorat einen wieteren biochemischen Vorteil gegenüber dem im Körper von Phagozyten gebildeten 20 H₂O₂. Substituierte Hydroperoxide (ROOH; R = H), wie z.B. Benzoylperoxid, Peressigsäure, Percarbonsäure, Methyl- und Ethylperoxid) bilden die terminale pharmakologische Wirkform der Fe(V)=0 bzw. Fe(IV)=0 π^* Porphyrine wesentlich schneller als H₂O₂. Ihre Geschwindigkeitskonstanten für eine solche Oxidationsreaktion von Hämoproteinen bei physiologischem pH sind groß (>> 106 M-1 s-1). H2O2 bildet die terminale pharmakologische Wirkform der Fe(V)=0 bzw. Fe(IV)=0 π^* Porphyrine nicht nur langsamer, es zerstört sie unter Freisetzung von molekularem Sauerstoff (O2) auch wieder schneller reduktiv. Substituierte Hydroperoxide (Jones P., Mantle D., Davies D.M., Kelly H.C.: "Hydroperoxidase Activities of Ferrihemes, Heme Analogues of Peroxidase Enzyme Intermediates" Biochemistry 16, 18: 3974 - 3978, 1977) sind schlechte Reduktoren der terminalen pharmakologischen Wirkform der Fe(V)=0 bzw. Fe(IV)=0 π^* Porphyrine (Frew J.E. and Jones P.: "Structure and Functional Properties of Peroxidases and Catalases" et ibid cit ref. in Advances in Inorganic and Bioorganic Mechanisms Vol. 3, edited by A.G. Sykes, Academic Press, 1984).

Pharmako-dynamisch wirkende (co)mitogene Oxidantien sind als solche als Arzneimittel insbesondere überall da einsetzbar, wo der Zustand des Immunsystems sich limitierend auf die Geweberegeneration auswirkt, gleich an welcher Stelle des Körpers sie zur Heilung und Genesung des Organismus stattfinden muß und gleich durch welche Faktoren eine Immunabwehrschwäche hervorgerufen wurde, ob durch bakterielle, virale oder parasitäre Infekte, ob durch eine intensive radioaktive Strahlenbelastung, ob durch andere physikalische Faktoren, ob durch eine massive zytotoxische Therapie, ob durch eine Stoffwechselerkrankung, wie z.B. Diabates mellitus, oder Kombinationen hiervon. Die Peroxochlorsäureanionen sind als (co)mitogene Oxidantien selbstverständlich auch wirksame Adjuvantien zur Infektionsbekämpfung und zur Behebung einer Infektabwehrschwäche, wiederum unabhängig davon, wie diese Schwäche ausgelöst wurde, ob infektiös, physikalisch, chemotherapeutisch und/oder hormonell.

Das Peroxochlorsäureanion kann darüber hinaus in tierischen und pflanzlichen Geweben, die endoge Fe-porphyrine enthalten, als Desinfektionsmittel, besonders auch bei Anaerobier-Infektionen eingesetzt werden, sowie auch zur schonenden Desinfektion von zellulären und molekularen Blutbestandteilen.

Das Peroxochlorsäureanion kann beispielsweise auch als Desodorans in der Kosmetik

(z.B. Achselhöhle, Füße) und in der medizinischen Pflege (beispielsweise Geschwüre),

sowie aber auch in der Abwasserentsorgung verwendet werden, wenn es auf ein hohes

Maß an Gewebe/Bioverträglichkeit ankommt.

In der Nahrungs- und Genußmittellndustrie kann das Peroxochlorsäureanion als hochzs wertiges, exzellentes Konservierungsmittel eingesetzt werden. Es hat sich gezeigt, daß Peroxochlorsäureanionen, in Spuren zu hochwertigen Rotweinen zugesetzt, diese sofort nach dem Entkorken ihr volles Bukett bei voller Erhaltung des Gaumen- und Zungengeschmacks entfalten lassen.

In der Technik, beispielsweise der chemischen Technik, kann das Peroxochlorsäureanion beispielsweise zur gezielten Oxidation von Doppelbindungen eingesetzt werden; beispielsweise zur Herstellung von Oxiranen oder entsprechenden Diolen. Beispielsweise ist es möglich, Propylen zu Oxiranen, wie Propylenoxid oder zu den entsprechenden Diolen zu oxidieren. Ein weiterer industrieller Anwendungszweck liegt WO 00/48940

in der Beseitigung von Geruchsbelästigungen, wie sie beispielsweise durch Kompostieranlagen, Räuchereien, Kraftwerke usw. hervorgerufen werden. Ein wichtiger Anwendungszweck ist die bereits erwähnte Entkeimung von beispielsweise Nahrungsmitteln wie Trinkwasser sowie der Einsatz auf dem Agrarbereich. Da es möglich ist, CC-Bindungen zu spalten, können die Peroxochlorsäure auch mit dem Ziel eingesetzt werden, Ballaststoffe aus Trink- oder Badewasser zu reduzieren bzw. diese Wässer zu entgiften.

Bei der vorstehend erwähnten Beseitigung der Geruchsbelästigung von beispielsweise Kraftwerken ist der erfindungsgemäße Einsatz auch von besonderer Bedeutung, da neben Nichtmetalloxiden wie Schwefeldioxid und Stickoxiden in der Abluft auch Schwermetalle enthalten sind. Diese werden zwar in der Regel von Filteranlagen zurückgehalten, dennoch stellt das Schwermetall Quecksilber ein Problem dar, da es garantiert sein muß, daß es vollständig in seiner zweiwertigen Form vorliegt. Dies kann durch den Einsatz der erfindungsgemäßen Peroxochlorsäure erzielt werden. Da es sich bei den erfindungsgemäßen Peroxochlorsäuren um definierte Verbindungen handelt, ergeben sich auch keine Schwierigkeiten bei der Arzneimittel-Zulassung.

Beispiel 1

- Herstellung einer Metallperoxochloratiösung, die 50 bis 80 Gew.-% Metallchlorit enthalten kann und beispielsweise für technische Zwecke, wie z.B. Körperhygiene, zur Einleitung in Böden und Abwasser zur chemischen Dekontamination verwendet werden kann.
- In einem ersten Reaktionsgefäß wird Chlordioxid durch Reaktion von Natriumchlorit und Schwefelsäure hergestellt. Das gasförmige Chlordioxid wird mit einem Stickstoffstrom ausgetrieben und in ein zweites Reaktionsgefäß eingeleitet, in dem sich ein halber Liter einer molaren Lösung von Wasserstoffperoxid in Wasser befindet. Bei einem ersten Versuch wird dieser Lösung kein Natriumchlorit, bei einem zweiten Versuch werden 0,1
- M Natriumchlorit zugesetzt. W\u00e4hrend des Einleitens des Gases wird der pH-Wert der Reaktionsl\u00f6sung mittels einer Einstab-Glaselektrode \u00fcberwacht. Der pH-Wert wird durch automatische Zugabe mit einem pH-Stat-Ger\u00e4t beim Neutralpunkt gehalten. Als Base wird Natronlauge verwendet. Der Fortschritt des Umsatzes an Chlordioxid wird \u00fcber die zugegebene Menge der Natronlauge \u00fcberwacht. Nach einem Verbrauch von 4

WO 00/48940 PCT/EP00/01350 22

mmol Natronlauge enthalten die Lösungen beider Versuche 1 mmol des Anjons des wirksamen Peroxochlorsäureanhydrids (Ausbeute 13 % d.Th.). Der Gehalt an Chlorhydroperoxid wird durch potentiometrische Titration mit Salzsäure bestimmt.

5 Zur Verbesserung der Haltbarkeit des Reaktionsprodukts wird der pH-Wert mit Natronlauge auf über 10 eingestellt.

Beispiel 2

Herstellung einer Metallperoxochloratfestsubstanz in einem Gemisch mit ca. 50 % Metallchlorit (für technische Zwecke, insbesondere zur Herstellung von Tabletten zur Aufbereitung keimfreien Trinkwassers)

Die Na-peroxochlorathaltige Lösung (hergestellt nach Beispiel 1) wird bis zur beginnenden Kristallisation eingedampft. Bei ca. +4°C scheiden sich die Kristalle von reinem Na-15 Chlorit ab. Diese werden abgesaugt. Die Mutterlauge wird zwei bis drei weiteren Kristallisationsschritten unterzogen, bis das ausfallende Na-Chlorit merklich Na-Peroxochlorathaltig ist. Der Gehalt von Peroxychlorat wird jeweils durch Titration mit 0,1N HCI bestimmt.

- Auf diese Weise kann eine etwa 1,5 molare Na-Peroxochloratiösung hergestellt werden. die zur Trockne eingedampft wird. Der dabei erhaltene farblose Feststoff enthält bis zu 60 % Natriumperoxochlorat, Natriumchlorit und in geringem Ausmaß Natriumchlorid sind als Verunreinigungen enthalten. Im Raman-Spektrum der so konzentrierten Lösung zeigen sich zwei Banden: Die Bande bei 799 cm⁻¹ ist charakteristisch für Chloritionen. 25 die Bande bei 1051 cm⁻¹ ist Peroxochlorat zuzuordnen. Von Schritt zu Schritt der beschriebenen Anreicherung nimmt die Bande bei 1051 cm⁻¹ an Intensität zu, die Bande bei 799 cm⁻¹ ab. Das zum Natriumperoxochlorat isomere Natriumperchlorat zeigt im Raman-Spektrum eine Bande bei 938 cm⁻¹, für Natriumchlorat liegt die Bande bei 933
- 30

Beispiel 3

cm⁻¹

Herstellung einer Peroxochloratiosung ohne Chloritverunreinigung (für pharmazeutische Zwecke)

WO 00/48940 PCT/EP00/01350 23

Die Peroxochlorat-haltige Lösung wird mit einer Säure (z.B. Salzsäure, Schwefelsäure oder ähnlichem) auf einen pH-Wert um 5 eingestellt. Mit einem kräftigen Gasstrom (z.B. Argon) wird sofort die undissoziierte Säure ausgetrieben und in einer Waschflasche aufgefangen, die mit einer basischen Lösung beschickt ist (vorzugsweise eine 0.1M

NaOH). Schon nach wenigen Minuten ist die Peroxochlorsäure aus der Ausgangslösung vollständig ausgetrieben und zu ca. 70 % unzersetzt als stabiles Anion aufgefangen. Diese Auffanglösung enthält nur noch stabiles Metallperoxochlorat sowie nach der Rücktitration auf den physiologischen pH mit Säure (z.B. HCl oder CO₂) wenig Salz (z.B. NaCl oder NaHCO₂/Na₂CO₂) neben Spuren von NaOH.

10

Beispiel 4

Herstellung einer Peroxochloratlösung ohne Chloritverunreinigungen

- 15 Eine möglichst konzentrierte Lösung eines Metall-, Ammonium- oder Alkylammoniumperoxochlorats, die Verunreinigungen an Chloritionen haben kann, wird zu einer Pufferlösung vorzugsweise vom pH zwischen 3.5 und 5.5 (beispielsweise Citronensäure- oder Phosphorsäure-Puffer) zugetropft. Der pH-Wert wird mit einer Glaselektrode überwacht. Er darf nicht höher als 6 sein. Mit einem kräftigen Gasstrom 20 (beispielsweise Stickstoff, Sauerstoff, Argon oder auch CO₂-freie Luft) wird die Peroxochlorsäure ausgetrieben und in eine Batterie von drei hintereinandergeschalteten Waschflaschen geleitet, die mit einer Base beschickt sind. Es können beliebige Basen verwendet werden. Beispielsweise eignen sich Natronlauge oder Kalilauge, aber auch Ammoniaklösung und Lösungen von Erdalkali- oder Zinkhydroxiden sowie
- 25 Stickstoffbasen-enthaltende Lösungen. Ebenso können Lösemittelgemische. wasserhaltige sowie wasserfreie organische Lösemittel verwendet werden. Es ist zu kontrollieren, daß der pH-Wert in den Waschflaschen möglichst nicht unter einen Wert von pH 10 abfällt.

30 Beispiel 5

Herstellung von reinem kristallinen Metall-, Ammonium- oder Alkylammoniumperoxochlorat

Die im Beispiel 3 oder 4 hergestellte chloritfreie Lösung an Metall-, Ammonium- oder

Alkylammoniumperoxochlorat wird bis zur beginnenden Kristallisation durch Begasen mit Argon eingeengt. Im Falle von Natrium als Metallion scheiden sich farblose stäbchenförmige Kristalle an Natriumperoxochlorat ab. Die Kristalle werden abgesaugt, mit wenig Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet.

Werden 5 mg des Natriumsalzes in 0,5 ml Wasser gelöst, so lässt sich im Ramanspektrum die charakteristische Bande bei 1051 cm⁻¹ als scharfer Peak erkennen. Die Titration mit 0.1 M Salzsäure ergibt einen Verbrauch von 0.4 ml.

5

10 Beispiel 6 Zu einer Lösung von 100 g Natriumchlorit in 200 ml Wasser gibt man unter Rühren vorsichtig tropfenweise Salzsäure (96%-ig) zu. Mit einem kräftigen Gasstrom (N2 oder O2) wird das entstehende Chlordioxid ausgetrieben. Der ClO2-haltige Gasstrom wird über drei hintereinandergeschaltete Waschflaschen, die mit je 30 ml einer 2 M NaClO₂-Lösung vom pH 11 beschickt sind, in eine Lösung von 15 ml 30%-igem Wasserstoffperoxid in 35 ml Wasser, die zuvor durch Zugabe von 4M Natronlauge auf pH 12 gebracht ist, eingeleitet. Während der Gaseinleitung wird der pH-Wert mit einer Glaselektrode kontrolliert. Durch Zugabe von 4M NaOH wird der pH-Wert bei 12 gehalten. Das vorgelegte H₂O₂ ist verbraucht, wenn die Gaseinleitung zu einer 20 Gelbfärbung führt. Mit einem Tropfen H₂O₂ wird die Lösung anschließend wieder entfärbt. Die peroxochlorathaltige Lösung wird unter Rühren zu einer Lösung von 500 g Zitronensäure in 3 Liter Wasser getrooft, die zuvor mit 2 M Natronlauge auf ph 4.5 eingestellt ist. Während der Zugabe wird die Peroxochlorsäure mit einem kräftigen Gasstrom (N2 oder O2) ausgetrieben und in drei hintereinandergeschaltete 25 Waschflaschen, die mit je 50 ml 0,1 M NaOH beschickt sind, aufgefangen. Wenn der pH-Wert in den Waschflaschen auf 10 gesunken ist, werden die Inhalte der Waschflaschen vereinigt und zur Trockene eingeengt. Ausbeute: 1.5 g trockenes Natriumperoxochlorat.

Beispiel 7

Anwendungsbeispiel

Bei 10 Patientfallbeispielen mit chronischen, infizierten und seit über 4 Monate bis zu einem Jahr therapierresistenten Wunden (2 diabetische Fußwunden, 4 Ulcera venosa, 1 Ulcus nach Laserung einer Fingerwarze, 1 Fingerwunde bei Scleroderma [links behandelt heilend, rechts trocken verbunden nicht heilend], 2 Wunden bei leukozytenklastischer Vaskulitis) kann eine Abheilung unter einer äußerlichen Wundfeuchtbehandlung
mit 0,01 bis 0,001 %igem Peroxochlorat in physiologischer Kochsalzlösung erzielt
werden. In diesen Fällen dauert bei dieser Anwendung von Natriumperoxochlorat "under
compassionate use" der vollständige Wundverschluß nicht länger als zwei Monate.

WO 00/48940 PCT/EP00/01350 26

PATENTANSPRUCHE

- Peroxochlorsäure, deren Derivate und/oder Anionen, oder Salze davon.
 - 2. Peroxochlorsäure, deren Derivate und/oder Anionen, oder Salze davon, nach Anspruch 1 in wasserhaltiger oder wäßriger Lösung.
- Salze von Peroxochlorsäure oder deren Derivaten gemäss Anspruch 1.
 - 4. Alkalimetall-, Erdalkalimetall-, Zink-, Ammoniak- und Aminsalze von Peroxochlorsäure oder deren Derivaten
- 5. Verfahren zur Herstellung und Isolierung von Peroxochlorsäure, deren Derivaten 15 und/oder Anjonen, oder Salzen davon, nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadaurch gekennzeichnet, daß man Chlordioxid mit einer wäßrigen oder wasserhaltigen Lösung von Wasserstoffperoxid bei einem pH-Wert von ≥ 6.5 umsetzt, den pH-Wert durch Zusatz einer Säure erniedrigt und die gasförmige freie Peroxochlorsäure oder deren Derivate mit einem Inertgas austreibt und auffängt. 20
 - Verfahren nach Anspruch 5. dadurch gekennzeichnet, daß man die freie Säure oder deren Derivate in einer Kühlfalle auffängt.
- Verfahren nach Anspruch 5. dadurch gekennzeichnet, daß man die freie Säure 25 oder deren Derivate in eine wäßrige alkalische Lösung einleitet.
 - 8. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß man als Base eine Alkalimetall-, Erdalkalimetall-, Zink- oder Stickstoffbase oder ein Hydroxid eines quaternären Ammoniumsalzes verwendet.

30

- Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß man die erhaltenen Salze durch Einengen oder fraktioniertes Kristallisieren isoliert.
- 10. Verfahren nach Anspruch 7 oder 8, dadurch gekennzeichnet, daß man die

5

15

20

WO 00/48940 PCT/EP00/01350 27

erhaltenen Lösungen durch Erhöhen des pH-Wertes stabilisiert.

- 11. Pharmazeutisches Präparat, enthaltend Peroxochlorsäure, deren Derivate oder Anionen, oder Salze davon, nach einem der Ansprüche 1 bis 4.
- 12. Pharmazeutisches Präparat nach Anspruch 11. dadurch gekennzeichnet, daß es zur parenteralen oder topischen Verabreichung formuliert ist.
- Verwendung der Peroxochlorsäure, von deren Derivaten und/oder Anionen, oder 10 Salzen davon, nach einem der Ansprüche 1 bis 4 als Oxidationsmittel, Desinfektionsmittel, Konservierungsmittel und/oder Bleichmittel.
 - Verwendung der Peroxochlorsäure, von deren Derivaten und/oder Anjonen, oder Salzen davon gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers, vorzugsweise zur prophylaktischen und/oder therapeutischen Behandlung - insbesondere bei einem Warmblüter. insbesondere einem Menschen - von Krankheiten, bei deren Bekämpfung eine Verstärkung der Geweberegeneration, eine Immunmodulation, eine Verbesserung der Impfreaktion und/oder eine Strahlensensibilisierung angezeigt bzw. erfolgreich ist, insbesondere zur Wundbehandlung.
- Verwendung vom Peroxochlorsäure, deren Derivaten und/oder Anionen, oder Salzen davon, gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines pharmazeutischen Präparates zur Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers, vorzugsweise zur prophylaktischen und/oder therapeutischen Behandlung -25 insbesondere bei einem Warmblüter, insbesondere einem Menschen - von Krankheiten, bei deren Bekämpfung eine Verstärkung der Geweberegeneration, eine Immunmodulation, eine Verbesserung der Impfreaktion und/oder eine Strahlensensibilisierung angezeigt bzw. erfolgreich ist, insbesondere zur Wundbehandlung. 30
 - Peroxochlorsäure, deren Derivate und/oder Anionen, oder Salze davon, gemäss einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Anwendung in einem Verfahren zur Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers.

5

10

15

20

- 17. Methode zur Behandlung von Krankheitszuständen, vorzugsweise zur prophylaktischen und/oder therapeutischen Behandlung insbesondere bei einem Warmblüter, insbesondere einem Menschen von Krankheiten, bei deren Bekämpfung eine Verstärkung der Geweberegeneration, eine Immunmodulation, eine Verbesserung der Impfreaktion und/oder eine Strahlensensibilisierung angezeigt bzw. erfolgreich ist, insbesondere von einer Wunderkrankung, bei einem Warmblüter, umfassend die Verabreichung von Peroxochlorsäure, deren Derivaten und/oder Anionen, oder von Salzen davon, gemäss Anspruch 1 in einer gegen die genannten Krankheiten wirksamen Menge an einen Warmblüter, z.B. Menschen, der einer derartigen Behandlung bedarf.
- 18. Pharmazeutische Zusammensetzung zur prophylaktischen und insbesondere therapeutischen Behandlung von Erkrankungen, vorzugsweise zur prophylaktischen und/oder therapeutischen Behandlung insbesondere bei einem Warmblüter, insbesondere einem Menschen von Krankheiten, bei deren Bekämpfung eine Verstärkung der Geweberegeneration, eine Immunmodulation, eine Verbesserung der Impfreaktion oder eine Strahlensensibilisierung angezeigt bzw. erfolgreich ist, insbesondere einer Wunderkrankung, eines Warmblüters, der an einer derartigen Erkrankung leidet, enthaltend Peroxochlorsäure, deren Derivate und/oder Anionen, oder Salze davon, gemäss Anspruch 1 in einer prophylaktisch oder insbesondere therapeutisch gegen die genannte Erkrankung wirksamen Menge und ein oder mehrere pharmazeutisch verwendbare Trägermaterialien.

WO 00/48940 PCT/EP00/01350

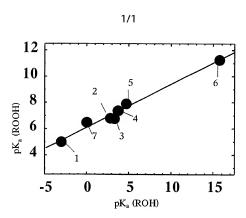


Fig. 1

INTERNATIONAL SEARCH DEPORT

			inte ional App	olication No
			PCT/EP 00	/01350
A. CLASSI IPC 7	FICATION OF SUBJECT MATTER C01B15/055			
110 /	CO1B19/ 033			
According to	International Patent Classification (IPC) or to both national classific	ntion and IPC		
	SEARCHED			
IPC 7	cumentation searched (classification system followed by classification CO1B	on symbols)		
,	0015			
Documental	ion searched other than minimum documentation to the extent that a	uch documents are inclu	ded in the fields a	earched
Electronic d	ata base consulted during the international search (name of data ba	se and, where practical,	search terms used	i)
C DOCUM	ENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT			
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the rei	avert passages		Relevant to claim No.
	oppopulat, or the tea	ovar passages		Helevals to dail No.
Α	YONGHAO NI: "Mechanism and Kinet	ice of		1.5
^	Chlorine Dioxide Reaction with Hy			1,5
	Peroxide Under Acidic Condition"			
	THE CANADIAN JOURNAL OF CHEMICAL			
	ENGINEERING, vol. 75, February 1996 (1996-02),			
	31-36, XP000864568	pages		
A	WO 84 03274 A (BERGER PETER)			1
	30 August 1984 (1984-08-30)			
	example 1			
A	EP 0 093 875 A (KUEHNE FRIEDRICH	WILHELM)		1
	16 November 1983 (1983-11-16)			-
	example 1			
		/		
	_	7		
X Furth	er documents are listed in the continuation of box C.	χ Patent family r	nembers are listed	in annex
اتبا		<u> </u>		
		"T" later document publ	shed after the inte	mational filing date
conside	nt defining the general state of the art which is not ared to be of particular relevance	cited to undenstand	the principle or the	the application but sory underlying the
"E" earlier d	ocument but published on or after the international	"X" document of particul cannot be consider	ar relevance; the c	laimed invention
	nt which may throw doubts on phority claim(s) or	involve an inventive	step when the do	cument is taken alone
citation	or other special reason (as specified)	"Y" document of particul cannot be consider	ar relevance; the condition of the condi	laimed invention ventive step when the
other n		document is combi ments, such combi	ned with one or mo nation being obviou	ventive step when the ore other such docu- us to a person skilled
"P" docume later th	nt published prior to the international filling date but an the priority date claimed	in the art. "&" document member of		
	ctual completion of the international search	Date of mailing of ti		
25	5 May 2000	05/06/20	000	
Name and m	ailing address of the ISA	Authorized officer		
	European Patent Office, P.B. 5818 Patentiaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk			
	Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Clement	J-P	

2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intr Jonal Application No PCT/FP 00/01350

(Continu	PCT/EP 00/01350				
stegory °					
	DE 15 67 465 B (DEUTSCHE GOLD-UND SILBER-SCHEIDENANSTALT VORMALS ROESSLER) 31 January 1974 (1974-01-31) claim 1	5			
	claim 1 DE 15 67 816 B (SOCIETED'ELECTRO-CHIMIE, D'ELECTRO-METALLURGIE ET DES ACIERIES ELECTRI) 4 May 1972 (1972-05-04) column 1, line 52 -column 2, line 44	5			

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Inte Jonal Application No PCT/FP 00/01350

		PC 1/EP	00/01350
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 8403274 A	30-08-1984	DE 3403631 A	30-08-1984
		AT 26965 T	15-05-1987
		AU 566830 B	29-10-1987
		AU 2572784 A	10-09-1984
		BR 8405351 A	12-02-1985
		EP 0136309 A	10-04-1985
		IL 72711 A	16-09-1987
		JP 6102522 B	14-12-1994
		JP 60500572 T	25-04-1985
		US 4574084 A	04-03-1986
EP 0093875 A	16-11-1983	DE 3213389 A	20-10-1983
		AT 21046 T	15-08-1986
		AT 30575 T	15-11-1987
		DE 3364858 D	04-09-1986
		DE 3374300 D	10-12-1987
		EP 0091650 A	19-10-1983
		JP 1928605 C	12-05-1995
		JP 6041362 B	01-06-1994
		JP 58185404 A	29-10-1983
		JP 58186419 A	31-10-1983
		US 4507285 A	26-03-1985
DE 1567465 B			
DE 1507405 B	31-01-1974	NONE	

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inte ionales Aktenzeichen PCT/EP 00/01350

A. KLASSIFIZIER	UNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES 1B15/055
TPK 7 CC	1R15/OFF

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 C01B

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, auweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Material Descriptions do 14 July 19

Kategorie®	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	YONGHAO NI: "Mechanism and Kinetics of Chlorine Dioxide Reaction with Hydrogen Peroxide Under Acidic Condition" THE CAMADIAN JOURNAL OF CHEMICAL ENGINEERING, Bd. 75, Februar 1996 (1996—02), Seiten 31-36, XP000864568	1,5
A	WO 84 03274 A (BERGER PETER) 30. August 1984 (1984-08-30) Beispiel 1	1
A	EP 0 093 875 A (KUEHNE FRIEDRICH WILHELM) 16. November 1983 (1983-11-16) Beispiel 1/	1

Υ	Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C z

X Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besondere bedeutsam anzusehen ist

aber nicht als besondere bedeutsam anzusehen ist "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

Ammediodatum veröffenflicht worden ist

1. Voröffenflichtung, die opeigne ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhalt erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffenflichungsdatum einer anderen im Recherbenheidertig genannten Veröffenflichung belegt werdes auf oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie susgeldnich), offenflich und die den prioritäter Geffenflichung die sich auf eine prioritäter der Gefenflichung der Gefenflich

T* Späters Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeidedatum oder dem Priorttätedatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmedung indit höllidert, sondern nur zum Verständnis des der Erfledung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegleben ist.

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund deser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung

Vertilentischung von berunden betrachte vertram (Ferfelfentischung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht die auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentischung mit einer deur mehreren anderen Verüffentischungen dieser Kategorie in Verbindung gezeracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahellegend ist

*8 * Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie Ist

Absendedutum des internationalen Recherchenberichte

25. Mai 2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5816 Patentiaan 2 NL – 2280 HV Bijwijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo ni, Faz: (+31-70) 340-3016

05/06/2000 Bevollmächtigter Bedienstoter

Clement, J-P

Formblatt PCT/ISA/210 (Blatt 2) (Juli 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Ints ionalee Aktenzeichen

Eortes		T/EP 0	0/01350	
Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN teggrio* Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angele der in Betrecht kommenden Teile.				
official.	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden	Telle	Betr. Anapruch Nr.	
	DE 15 67 465 B (DEUTSCHE GOLD-UND SILBER-SCHEIDENANSTALT VORMALS ROESSLER) 31. Januar 1974 (1974-01-31) Anspruch 1		5	
	DE 15 67 816 B (SOCIETED'ELECTRO-CHIMIE ,D'ELECTRO-METALLURGIE ET DES ACIERIES ELECTRI) 4. Mai 1972 (1972-05-04) Spalte 1, Zeile 52 -Spalte 2, Zeile 44		5	

2

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Inte onales Aktenzeichen
PCT/EP 00/01350

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 8403274	Α	30-08-1984	DE	3403631 A	30-08-1984
			AT	26965 T	15-05-1987
			AU	566830 B	29-10-1987
			AU	2572784 A	10-09-1984
			BR	8405351 A	12-02-1985
			EP	0136309 A	10-04-1985
			IL	72711 A	16-09-1987
			JP	6102522 B	14-12-1994
			JP	60500572 T	25-04-1985
			US	4574084 A	04-03-1986
EP 0093875	Α	16-11-1983	DE	3213389 A	20-10-1983
			AT	21046 T	15-08-1986
			AT	30575 T	15-11-1987
			DE	3364858 D	04-09-1986
			DE	3374300 D	10-12-1987
			EP	0091650 A	19-10-1983
			JP	1928605 C	12-05-1995
			JP	6041362 B	01-06-1994
			JP	58185404 A	29-10-1983
			JP	58186419 A	31-10-1983
			US	4507285 A	26-03-1985
DE 1567465	В	31-01-1974	KEINE		
DE 1567816	В	04-05-1972	US	3450493 A	17-06-1969